Synthese des 2-3′-Dioxyflavonols.

Von

Dr. Adolf Ottmann.

Synthese des 2-3'-Dioxyflavonols.

Inaugural-Dissertation,

der

mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Universität Freiburg in der Schweiz

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Adolf Ottmann

aus Hochspeyer (Rheinpfalz).

Freiburg (Schweiz)

St.-Paulus-Druckerei.

1906

Dem Andenken meiner Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

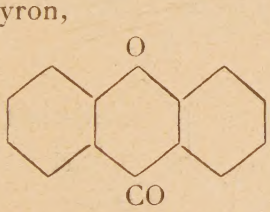
https://archive.org/details/IA41545315_0059

Vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. v. Kostanecki im organischen Laboratorium der Universität Bern ausgeführt.

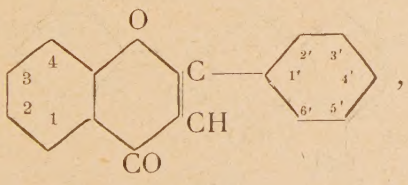
Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hoch verehrten Lehrern Herrn Prof. Dr. v. Kostanecki und Herrn Prof. Dr. Tambor für das mir während meiner Berner Studienzeit stets entgegengebrachte Wohlwollen und für die mir bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit gewährte Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

EINLEITUNG.

In seiner Arbeit über das Chrysin [1], zeigte v. Kostanecki, daß zahlreiche gelbe Pflanzenfarbstoffe in einem nahen Zusammenhange mit dem Xanthon stehen, indem sie sowie das Xanthon den γ-Pyron-Ring enthalten. Während aber das Xanthon ein Dipheno-γ-Pyron,



ist, leiten sich die gelben Pflanzenfarbstoffe, wie das Chrysin, Apigenin und Luteolin etc., von einem phenylierten Pheno-γ-Pyron [2], dem β-Phenyl-Pheno-γ-Pyron,

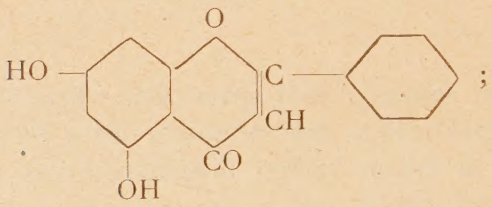


[1] Berl. Ber. **26,** S. 2901 [1893].
[2] Berl. Ber. **26,** S. 2904 [1893].

ab, welch' letzteres im Jahre 1895 von v. Kostanecki mit dem Namen Flavon belegt wurde [1].

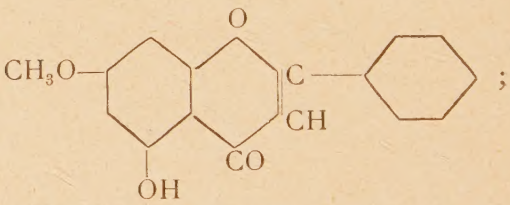
Als Derivate und zwar als Oxyderivate des Flavons sind folgende Farbstoffe zu erwähnen :

Das Chrysin ist das 1-3-Dioxyflavon,



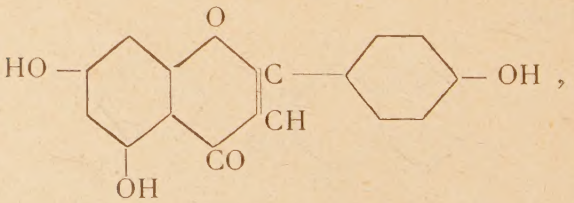
;

das Tektochrysin ist das 1-Oxy-3-Methoxyflavon,



;

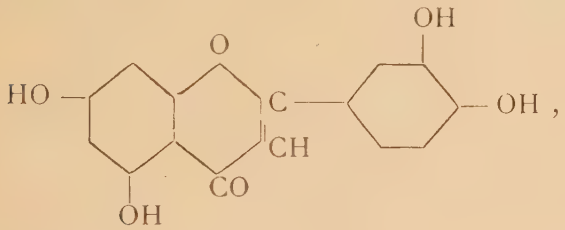
das Apigenin ist als ein 1-3-4′-Trioxyflavon,



,

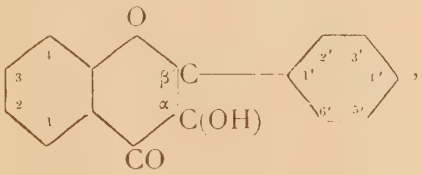
[1] Berl. Ber. **28,** S. 3202 [1895].

und das Luteolin als ein 1-3-3′-4′-Tetroxyflavon,

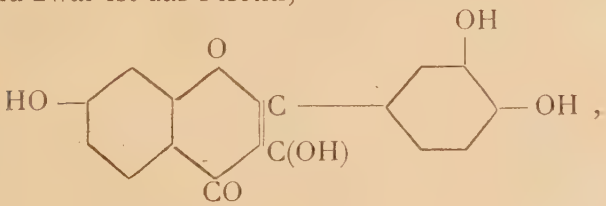


erkannt worden.

Die andern gelben Pflanzenfarbstoffe, wie Fisetin, Quercetin etc. leiten sich nach v. Kostanecki von dem α-Oxyflavon, dem sogenannten Flavonol,

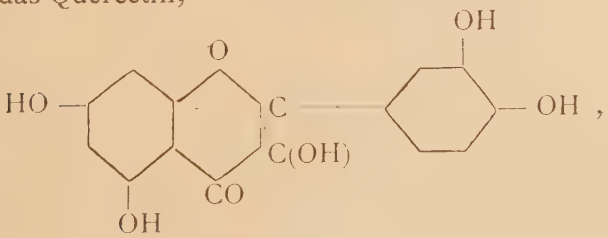


ab, und zwar ist das Fisetin,

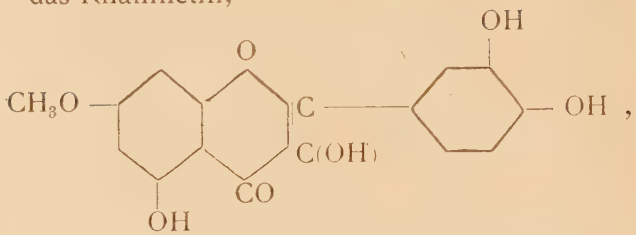


das 3-3′-4′-Trioxyflavonol;

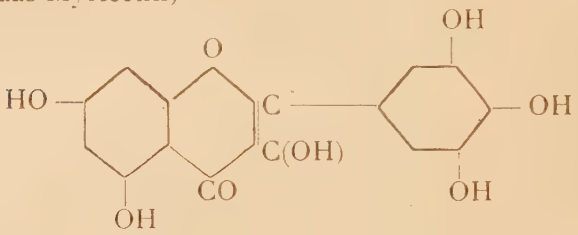
das Quercetin,



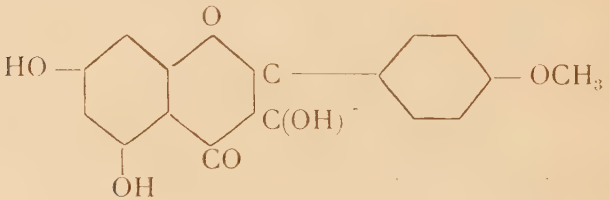
das 1-3-3′-4′-Tetraoxyflavonol;
das Rhamnetin,



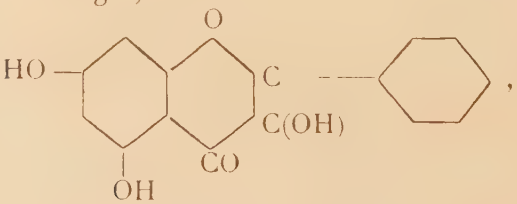
das 1-3′-4′-Trioxy-3-Methoxyflavonol;
das Myricetin,



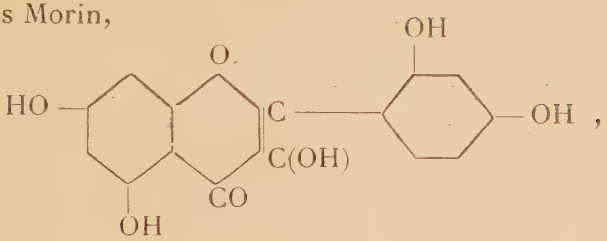
das 1-3-3′-4′-5′-Pentoxyflavonol.
Ferner ist das Kämpferid,



das 1-3-Dioxy-4′-Methoxyflavonol;
das Galangin,



das 1-3-Dioxyflavonol und
das Morin,

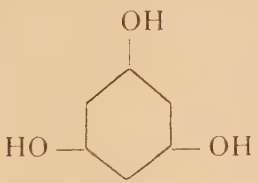


das 1-3-2′-4′-Tetraoxyflavonol.

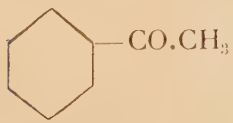
Die Formeln aller dieser angeführten Pflanzenfarbstoffe, von denen viele von v. Kostanecki und seinen Schülern synthetisch dargestellt wurden, sind schon vor einigen Jahren von v. Kostanecki auf Grund der Spaltungsprodukte aufgestellt worden.

Über die Spaltungsprodukte des Chrysins schreibt von v. Kostanecki folgendes :

Die Spaltung des Chrysins liefert neben Phloroglucin,



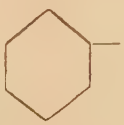
einerseits :



Acetophenon

+ CO_2 ,

andererseits :

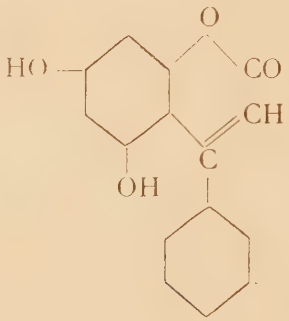


+ CH_3COOH ,

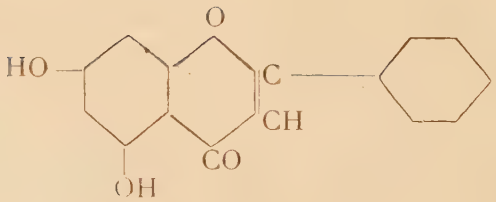
Benzoësäure

was für die Präexistenz einer Kohlenstoffkette im Chrysin, wie sie in der Benzoylessigsäure vorhanden ist, spricht. Dieser Anschauung tragen zwei Formeln für das Chrysin Rechnung, zu denen man in ungezwungener Weise gelangt, wenn man die Formeln des Phloroglucins und der Benzoylessigsäure unter Austritt zweier Moleküle Wasser miteinander kombiniert:

I.



II.



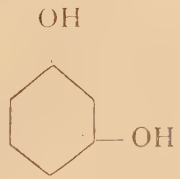
« Die erste Formel, nach welcher das Chrysin ein m-Dioxy-β-Phenylcumarin wäre, erklärt die Eigenschaft des Farbstoffes nicht so gut wie die zweite. Daß sie in der Tat auszuschließen ist, ergibt sich aus dem direkten Vergleich des Chrysins mit dem aus Phloro-

glucin und Benzoylessigäther erhaltenen [1] m-Dioxy-β-Phenylcumarin. Die beiden Verbindungen zeigen vollständig verschiedene Eigenschaften. Die Formel II, welche nun für das Chrysin übrig bleibt, überrascht durch die Einfachheit, mit der sie das Chrysin zu den Oxyxanthonen in Beziehung bringt.»

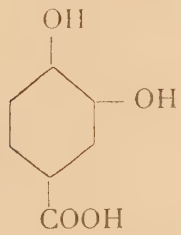
Das Fisetin und Quercetin [2] erleiden nach v. Kostanecki eine Säurespaltung, analog derjenigen des Chrysins.

Das Fisetin zerfällt in :

Resorcin,



Protocatechusäure,



und Glycolsäure, $CH_2(OH)COOH$.

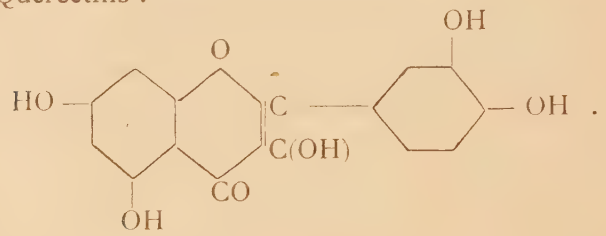
Das Quercetin zerfällt in :

Phloroglucin + Protocatechusäure + Glycolsäure.

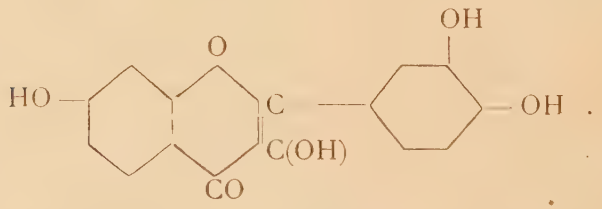
Das Quercetin liefert bei der Kalischmelze dasselbe

[1] Berl. Ber. **26,** S. 2906 [1893].
[2] Berl. Ber. **28,** S. 2302 [1895].

Phenol wie das Chrysin. Ersetzt man somit in der Chrysinformel den Benzoësäure- und den Essigsäurerest durch den Protocatechusäure- und den Glycolsäurerest, so erhält man auf diese Weise die Formel des Quercetins :



Das Fisetin unterscheidet sich von dem Quercetin dadurch, daß es statt des Phloroglucin-Kernes den Resorcin-Kern enthält. Ersetzt man nun in der Quercetinformel den Phloroglucin-Rest durch den Resorcin-Rest, so gelangt man zu folgender Formel für das Fisetin :

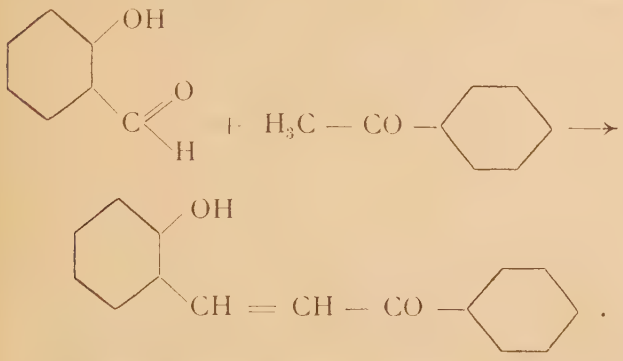


Nachdem im Jahre 1893 auf Grund theoretischer Betrachtungen Formeln der erwähnten Farbstoffe aufgestellt wurden, suchte v. Kostanecki dieselben synthetisch aufzubauen.

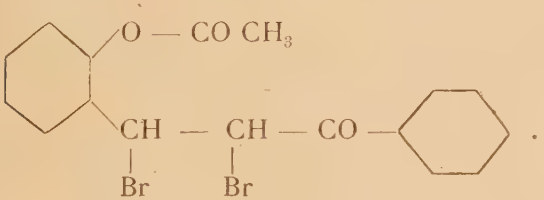
Die ersten Versuche in dieser Richtung wurden von v. Kostanecki [1], Tambor und Bablich aus-

[1] Berl. Ber. **29,** S. 233 [1896].

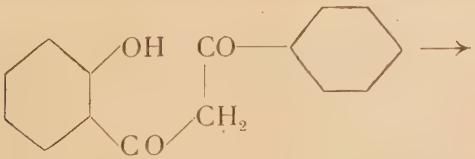
geführt. Sie kondensierten Salicylaldehyd mit Acetophenon bei Gegenwart von Natronlauge und erhielten das 2-Oxychalkon :

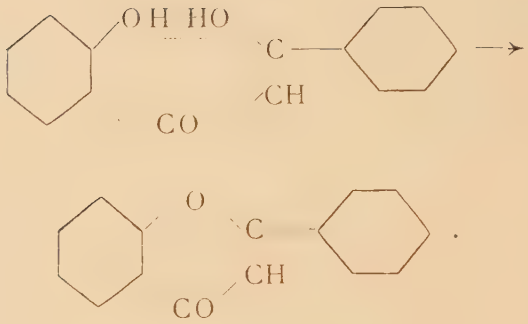


Dieses Chalkon wurde acetyliert und in Schwefelkohlenstofflösung bromiert. Es ergab das 2-Acetoxychalkondibromid :

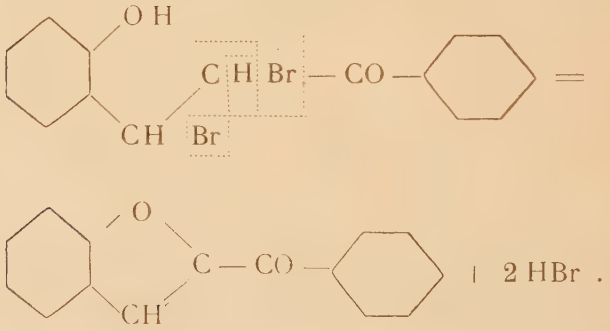


Letztere Verbindung wollten die genannten Autoren durch Abspaltung von Bromwasserstoff und Wasseraddition in 2-Oxybenzoylacetophenon überführen in der Hoffnung, daß dieses unter Austritt von Wasser das Flavon liefern würde nach dem Schema :





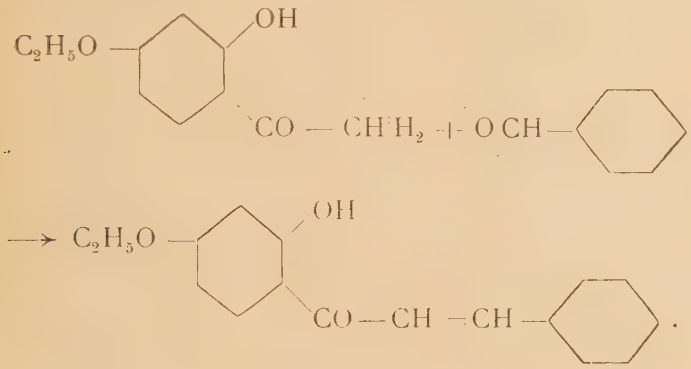
Die erwartete Synthese gelang jedoch nicht, da das Dibromid bei der Berührung mit alkoholischer Kalilauge nicht in das Flavon, sondern in das α-Cumarylphenylketon überging nach folgender Gleichung:



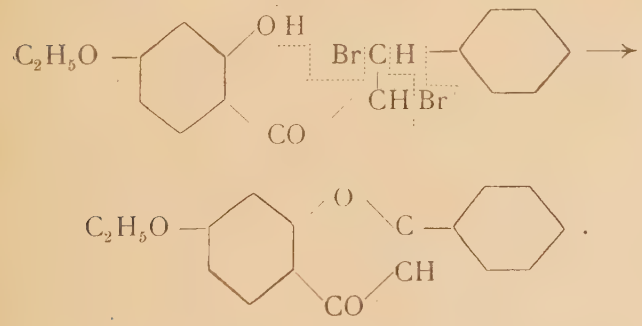
Im Jahre 1898 aber glückte v. Kostanecki und Emilewicz[1] die Synthese des 3-Oxyflavons doch. Sie kondensierten Benzaldehyd mit Resacetophenon-

[1] Berl. Ber. **31,** S. 696 [1898].

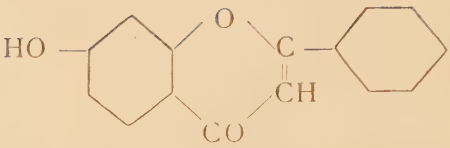
monoäthyläther und erhielten dabei den Benzalresacetophenonmonoäthyläther :



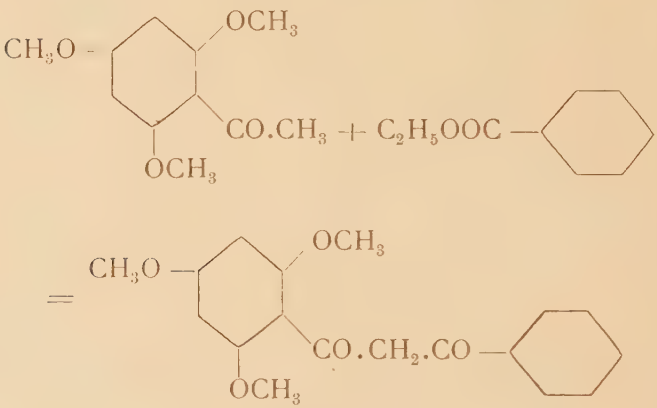
Das erhaltene Chalkon wurde acetyliert (um die freie Hydroxylgruppe zu schützen) und in Schwefelkohlenstofflösung bromiert. Beim Behandeln des Dibromids mit Kalilauge spalteten sich 2 Mol. HBr ab und es entstand das 3-Äthoxyflavon :



Das 3-Äthoxyflavon wurde mit Jodwasserstoffsäure entalkyliert, und es resultierte das freie 3-Oxyflavon :



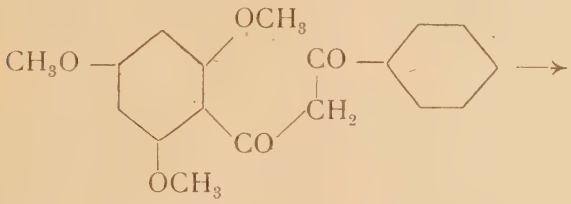
Bald darauf ist auch das Flavon selbst nach derselben Methode von v. Kostanecki und Feuerstein [1] dargestellt worden, und ein und einhalbes Jahr später ist von v. Kostanecki, Emilewicz und Tambor [2] die Synthese des Chrysins veröffentlicht worden. Sie kondensierten Benzoësäureäthylester mit Phloracetophenontrimethyläther bei Gegenwart von metallischem Natrium. Es bildete sich dabei ein β-Diketon, das 2-4-6-Trimethoxybenzoylacetophenon :

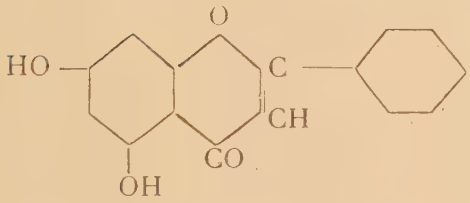


Letztere Verbindung geht beim Kochen mit Jod-

[1] Berl. Ber. **31,** S. 1757 [1898].
[2] Berl. Ber. **32,** S. 2448 [1899].

wasserstoffsäure unter vollständiger Entmethylierung und Ringschlußbildung in Chrysin über :





Chrysin.

Hierauf wurden noch viele andere Flavonderivate, von denen die wichtigsten die Farbstoffe Chrysin, Apigenin und Luteolin sind, dargestellt.

Nachdem die von v. Kostanecki im Jahre 1893 aufgestellte Flavonformel durch die genannten Arbeiten experimentell genügend bestätigt war, ging v. Kostanecki mit Hilfe seiner Mitarbeiter zur Synthese der Oxyflavonole über. — Im Jahre 1902 publizierten v. Kostanecki und Tambor die erste Arbeit über « Versuche zur Synthese von Oxyflavonolen [1] ». Sie schrieben in der Arbeit: « Wir bemühten uns, die Erfahrungen, die wir aus der Synthese von Oxyflavonen gesammelt haben, auch für die Darstellung

[1] Berl. Ber. **35,** S. 1679 [1902].

von Oxyflavonolen zu verwerten. Es erschien geboten, die Synthese von Oxyflavonolen auf drei verschiedenen Wegen anzustreben.

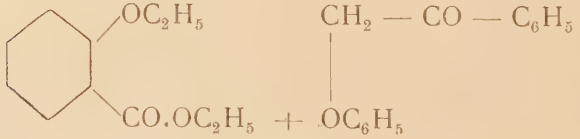
1. Durch Einführung einer Hydroxylgruppe in die Oxyflavone oder ihre Derivate.

2. Durch Übertragung der Methoden, welche zu Flavon-Synthesen geführt haben, auf hydroxyl- oder methoxylhaltige Komponenten.

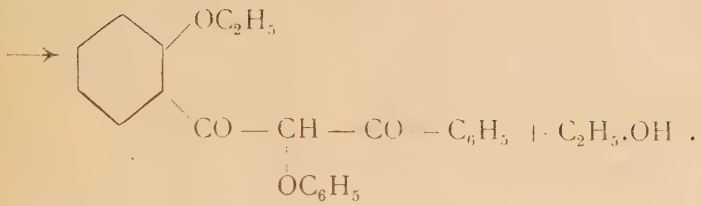
3. Durch Darstellung von zweckmäßigen Derivaten der zu Flavonolen führenden Verbindungen (der Orthooxychalkone, der Flavanone, der Orthoxy-β-Diketone) ».

Der erste Weg, Einführung von Hydroxylgruppen in Oxyflavone erschien *a priori* wenig aussichtsvoll, da man bei der genauen analytischen Untersuchung der Oxyflavone wohl bereits ihre Überführung in Oxyflavonole konstatiert hätte. Dennoch wurden Versuche angestellt, die, wie zu erwarten, negativ ausfielen, trotzdem man verschiedene Oxydationsmittel auf die Äther der Oxyflavone einwirken ließ.

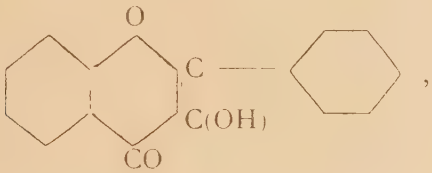
Auf dem zweiten Weg suchte St. Weil[1] das Flavonol zu synthetisieren. Er ließ auf den Benzoylcarbinol-phenyläther den Äthylsalicylsäureester bei Gegenwart von metallischem Natrium einwirken und hoffte, das β-Diketon von folgender Formel zu erhalten:



[1] Berl. Ber. **35,** S. 1679 (1902).



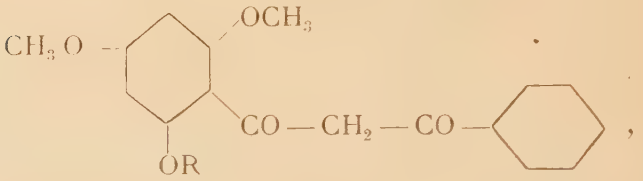
Dieses β-Diketon konnte beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure das Flavonol,



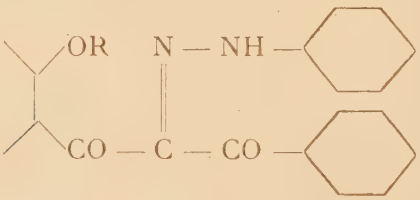
ergeben. Er erhielt hierbei einen orange-gefärbten, bei 120° schmelzenden Körper, der in Alkalien löslich und mit Kohlendioxyd ausfällbar war. Es zeigte sich, daß diese Verbindung auch ohne Anwesenheit von Äthylsalicylsäureäthylester entsteht, wenn man auf den in Xylol gelösten Exo-Oxy-Acetophenonphenyläther metallisches Natrium einwirken läßt. Die Analyse des erwähnten Körpers stimmte auf die Formel $(C_{16}H_{12}O_2)_x$, während das β-Diketon eine der Formel $C_{18}H_{20}O_3$ entsprechende Zusammensetzung besitzt. Nach diesem Mißerfolg wurden weitere Versuche in dieser Richtung aufgegeben.

Nachdem nun der erste und der zweite Weg zu keinem Resultat geführt hatten, unternahmen v. Kostanecki, Tambor und ihre Mitarbeiter auf dem dritten Wege systematische Versuche, um das Flavonol resp. seine Oxyderivate synthetisch darzu-

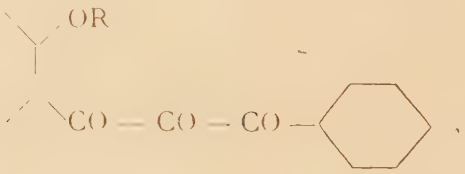
stellen. So ließ Rozycki unter Leitung von Prof. v. Kostanecki auf ein o-Methoxy-Benzoylacetophenon,



Diazoniumchlorid einwirken, in der Hoffnung, aus dem gebildeten Hydrazon,



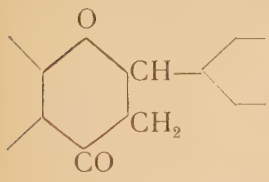
ein Triketon,

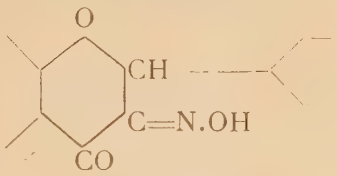


zu erhalten, das dann eventuell unter Ringschluß ein Flavonol geben könnte. Die Umwandlung der Hydrazone in Oxyflavonole ist aber nicht geglückt.

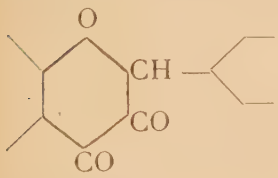
v. Kostanecki und seine Mitarbeiter wandten sich alsdann dem Studium der Flavanone zu und versuchten, dieselben nach folgendem Plane in Oxy-

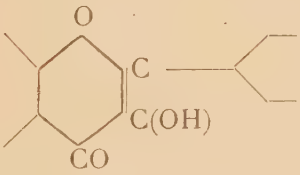
flavonole umzuwandeln. Es wurde angestrebt, aus den Flavanonen Isonitrosoflavanone zu erhalten:





und diese alsdann unter Abspaltung von Hydroxylamin in Flavonole:

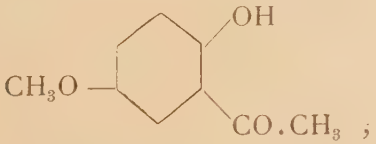




überzuführen.

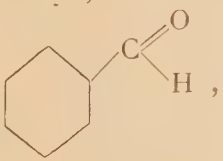
Das erste Flavonol [1] ist nach dieser Methode folgendermaßen dargestellt worden:

Chinacetophenonmonomethyläther,



;

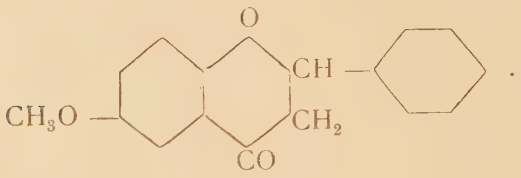
wurde mit Benzaldehyd,



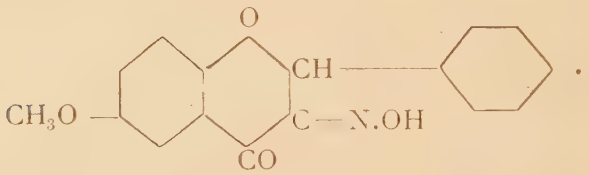
,

[1] Berl. Ber. **37,** S. 773 [1904].

bei Gegenwart von 50 %-iger Natronlauge kondensiert. Es bildete sich das 2-Methoxyflavanon :

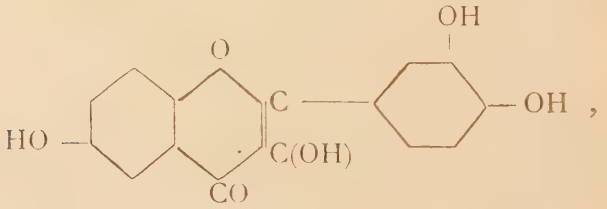


Dieses wurde mit Amylnitrit und Salzsäure behandelt, wobei das Isonitroso-2-Methoxyflavanon resultierte :



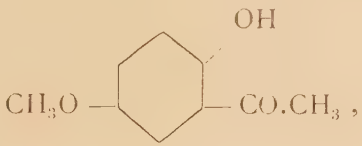
Durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure wurde das aus der Isonitrosoverbindung durch Verseifung erhaltene 2-Methoxyflavonol entmethyliert und ging in das 2-Oxyflavonol über, welches aus 50 %-igem Alkohol in fast farblosen Nadeln krystallisiert, die bei 233–234° schmelzen. — In Natronlauge ist diese Verbindung mit grünlich-gelber Farbe leicht löslich.

Bald darauf folgte die Synthese eines 2-3′-4′-Trioxyflavonols :

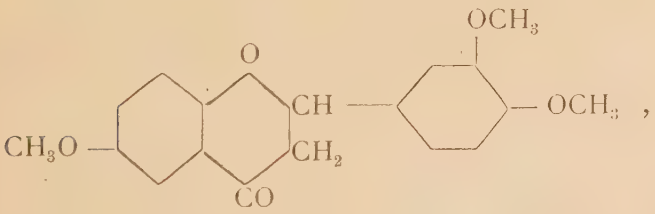


eines Isomeren des Fisetins, welches von v. Kostanecki und Kugler [1] dargestellt wurde. Veratrumaldehyd,

wurde mit Chinacetophenonmonomethyläther,

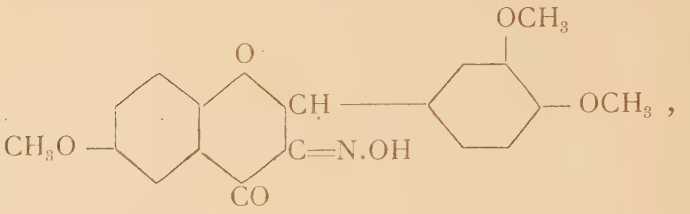


bei Gegenwart von starker Natronlauge kondensiert und das entstandene 2-3′-4′-Trimethoxyflavanon,



[1] Berl. Ber. **37,** S. 779 [1904].

mit Amylnitrit und Salzsäure behandelt. Das so erhaltene Isonitroso-2-3′-4′-Trimethoxyflavanon,



ergab beim Kochen mit Säuren des 2-3′-4′-Trimethoxyflavonol. Dieses wurde durch Entmethylieren mittelst warmer Jodwasserstoffsäure in das 2-3′-4′-Trioxyflavonol übergeführt, welches in Alkohol ziemlich schwer löslich ist und in gelben, feinen Nadeln, die bei 335° schmelzen, krystallisiert. — In Natronlauge löst es sich mit gelbroter Farbe auf. Es zieht kräftig auf gebeizte Baumwolle, indem es Tonerde-Beize orange-gelb, Eisen-Beize olivenbraun anfärbt.

Im Anschluß an diese beiden Oxyflavonole haben v. Kostanecki und seine Schüler die Synthesen der verschiedenen Dioxyflavonole und zwar des 2-2′-Dioxyflavonols [1], des 2-3′-Dioxyflavonols [2] und des 2-4′-Dioxyflavonols [3] in Angriff genommen, um mit Hilfe dieser Verbindungen eine für die Theorie [4] der beizenziehenden Farbstoffe ziemlich wichtige

[1] Katschalowsky und v. Kostanecki; Berl. Ber. **37,** S. 2347 [1904].

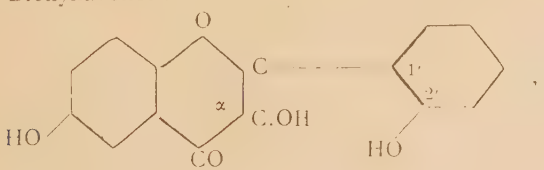
[2] Siehe diese Dissertation, experimenteller Teil.

[3] v. Kostanecki und Stoppani, Berl. Ber. **37,** S. 781 [1904].

[4] Berl. Ber. **37,** S. 4155 [1904].

Frage zu beantworten. – Es sollte nämlich festgestellt werden, ob das 2-2′, das 2-3′ und das 2-4′-Dioxyflavonol infolge der Anwesenheit der tinctogenen Gruppe O : C.C(OH) alle drei gebeizte Baumwolle gleich stark anfärben, oder ob das 2-2′-Dioxyflavonol wegen der anchi-Stellung [1] der Hydroxylgruppen ein besonders kräftiger Beizenfarbstoff ist. Beim Vergleich des Färbevermögens haben v. Kostanecki und Katschalowsky konstatiert, daß das 2-2′-Dioxyflavonol bedeutend kräftiger als seine beiden Isomeren gebeizte Baumwolle anfärbt, aus welchem Versuche die genannten Autoren zu der Ansicht kamen, daß das Färbevermögen des 2-2′-Dioxyflavonols nicht nur auf die Anwesenheit der tinctogenen Gruppe O : C.C(OH), sondern auch auf die anchi-Stellung zweier Hydroxylgruppen zurückgeführt werden müsse. Da bei diesen Versuchen die Bedeutung der anchi-Stellung für die Beizfärberei nur aus dem stärkeren, beziehungsweise schwächeren Anfärben der Beizen erkannt worden war, beschlossen sie, noch bei einer Reihe von andern Oxyflavonolen (3-2′, 3-3′, 3-4′-Dioxyflavonolen) den Einfluß der anchi-ständigen

[1] Abgeleitet von ἄγχι, nebenbei, z. B. in der Flavonreihe das 2-2′-Dioxyflavonol :



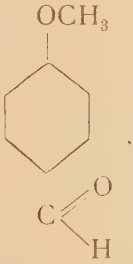
in welchem sich zwei Hydroxylgruppen in der 2′-α-Stellung befinden. Berl. Ber. **37**, S. 2347 (1904).

Hydroxylgruppen einer genauen Prüfung zu unterwerfen.

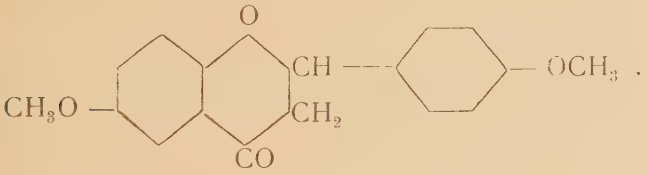
Die Färbeeigenschaften des 3-2′, des 3-3′, des 3-4′-Dioxyflavonols wurden daher verglichen. Es stellte sich jedoch heraus, daß alle drei genannten Flavonole gebeizte Baumwolle ziemlich kräftig anfärben, indem auf Tonerdebeize schön gelbe, auf Eisenbeize braune Färbungen entstehen. Um diesen Widerspruch aufzuklären, hielt es v. Kostanecki für angebracht, die Versuche mit dem 2-2′, 2-3′ und 2-4′-Dioxyflavonol zu wiederholen. Es stellte sich heraus, daß die früheren Schlüsse auf einem Irrtum beruhen, der auf die große Verschiedenheit der Löslichkeit des 2-2′-Dioxyflavonols und seiner Isomeren zurückzuführen ist. Während nämlich das 2-2′-Dioxyflavonol in heißem Wasser genügend und in Alkohol sehr leicht löslich ist, gehen die beiden andern Isomeren sogar in kochendem Wasser schwer und auch in Alkohol ziemlich schwer in Lösung. Will man unter gleichen Bedingungen färben, so muß man dafür Sorge tragen, daß das 2-3′ und das 2-4′-Dioxyflavonol als feine Pasten in die Färbebäder eingetragen werden. Sind diese Bedingungen erfüllt, dann färbt auch das 2-3′-Dioxyflavonol die Tonerdebeize fast ebenso stark und das 2-4′-Dioxyflavonol sogar noch etwas stärker als das 2-2′-Dioxyflavonol. Es hat sich somit gezeigt, daß die anchi-Stellung der Hydroxylgruppen für die Beizfärberei keine besondere Bedeutung hat, da, wie die übereinstimmenden Färbeversuche bei zwei Reihen isomerer Dioxyflavonole bewiesen, die Wirkung der tinctogenen Gruppe O : C . C(OH) durch Einführen

freier Hydroxylgruppen in die Stellungen 3′ und 4′ in gleichem Maße verstärkt wird.

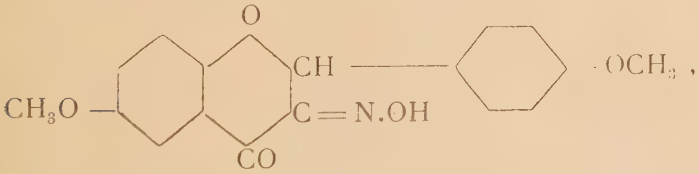
Das 2-4′-Dioxyflavonol ist v. Kostanecki und Stoppani [1] im Jahre 1904 nach der oben angeführten Methode dargestellt worden. — Sie paarten Anisaldehyd,



mit Chinacetophenonmonomethyläther bei Gegenwart von 50 %-iger heißer Natronlauge, wobei sich das 2-4′-Dimethoxyflavanon bildete:

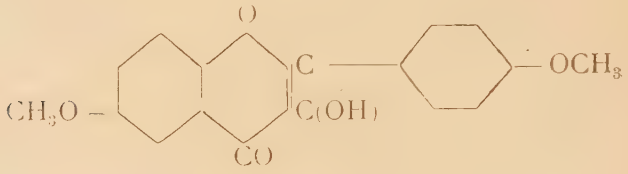


Darauf ließen sie, wie schon erwähnt, Amylnitrit und Salzsäure einwirken und erhielten das Isonitroso-2-4′-Dimethoxyflavanon,



[1] Berl. Ber. **37,** S. 781 [1904].

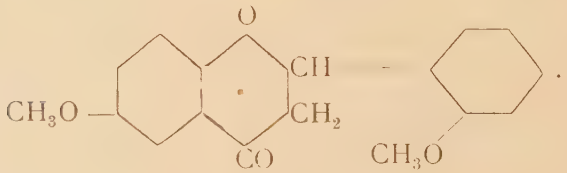
welches durch Kochen seiner essigsauren Lösung mit 10 %-iger Schwefelsäure in das 2-4′-Dimethoxyflavonol :



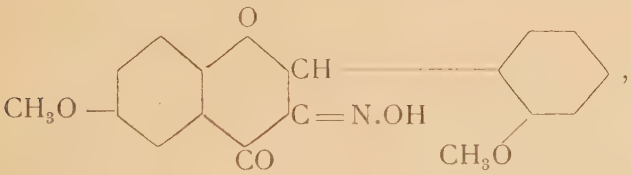
übergeführt wurde. Durch Kochen mit starker Jodwasserstoffsäure wird das 2-4′-Dimethoxyflavonol entmethyliert und geht in das 2-4′-Dioxyflavonol über.

Das 2-4′-Dioxyflavonol krystallisiert in hellgelben Nadeln und schmilzt bei 340° unter Zersetzung. Es löst sich leicht in Natronlauge mit grünlich gelber Farbe auf; die alkalische Lösung ist von stark grünlicher Fluorescenz. — Von konz. Schwefelsäure wird es mit gelber Farbe und intensiv hellgrüner Fluorescenz aufgenommen. Es färbt Tonerdebeize hellgelb, Eisenbeize schwach braun an.

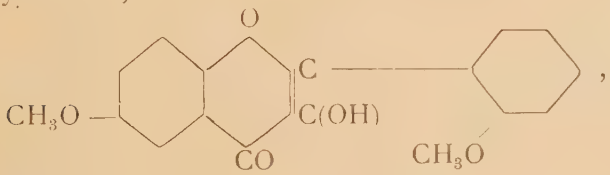
Als Ausgangsmaterial für die Synthese des 2-2′-Dioxyflavonols dienten der Chinacetophenonmonomethyläther und der Salicylaldehydmethyläther, welche Körper sich bei Gegenwart von starker Natronlauge zu dem 2-2′-Dimethoxyflavanon kondensierten :



Das erhaltene Flavanon lieferte beim Nitrosieren mit Amylnitrit und Salzsäure das Isonitroso-2-2′-Dimethoxyflavanon,

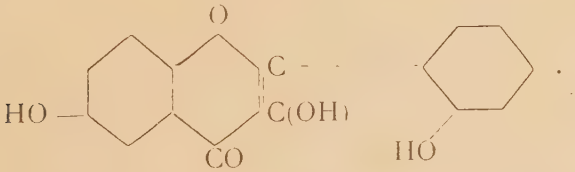


welches beim Kochen mit verdünnten Säuren unter Abspaltung von Hydroxylamin in das 2-2′-Dimethoxyflavonol,



überging.

Durch Kochen mit starker Jodwasserstoffsäure ließ sich der letzte Körper vollständig entmethylieren und ergab das 2-2′-Dioxyflavonol:



Nach einer ganzen Reihe verschiedener Versuche, die von v. Kostanecki und seinen näheren Mitarbeitern angestellt wurden, gelang es endlich v. Kostanecki, Lampe und Tambor [1], auch einen als

[1] Berl. Ber. **37,** S. 787 [1904].

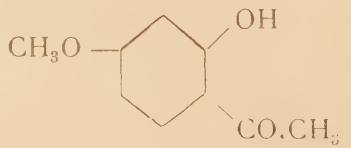
Oxyflavonol erkannten gelben Pflanzenfarbstoff, nämlich das Fisetin, das 2-3′-4′-Trioxyflavonol, synthetisch darzustellen.

Es ist bemerkenswert, daß sowohl in der Flavonol-Gruppe als auch in der Flavon-Gruppe zuerst die weniger wichtigen Derivate und dann erst die in der Natur vorkommenden Farbstoffe synthetisch dargestellt wurden. So sind in der Flavon-Gruppe zuerst das 3-Oxyflavon und andere nicht so wichtige Oxyflavone und dann erst die natürlichen Farbstoffe, das Chrysin, das Apigenin und das Luteolin erhalten worden.

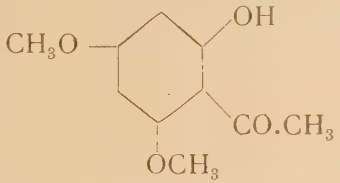
Ähnlich wurde auch hier das in der Natur vorkommende Fisetin erst nach den oben angeführten weniger wichtigen Oxyflavonolen von v. Kostanecki, Lampe und Tambor synthetisch dargestellt.

Die Schwierigkeiten, auf welche sie bei der Synthese der als Oxyflavonole erkannten gelben Pflanzenfarbstoffe wie Fisetin, Galangin, Kämpferol, Quercetin, Morin etc. stießen, sind folgende:

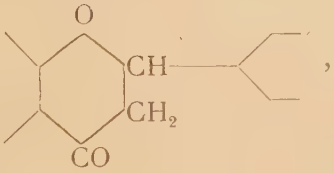
Während die erwähnten Oxyflavonole (2-Oxyflavonol, 2-3′-4′-Trioxyflavonol und 2-4′-Dioxyflavonol) einen Hydrochinon-Kern enthalten, befindet sich in den oben aufgezählten natürlichen Farbstoffen ein Resorcin- resp. ein Phloroglucin-Kern. Bei der Paarung von aromatischen Aldehyden mit Resacetophenonmonomethyläther,



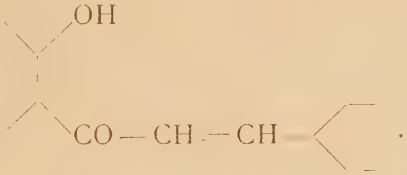
resp. Phloracetophenondimethyläther,



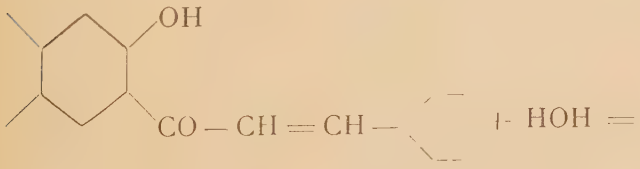
bei Gegenwart von Natronlauge entstehen aber statt der Flavanone:

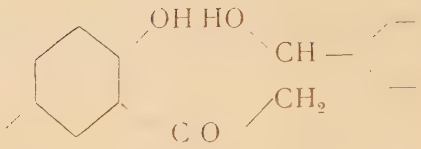


die mit diesen isomeren Orthooxychalkone.



Es mußten also zuerst die Flavanone mit einem Resorcin- resp. Phloroglucin-Kern zugänglich gemacht werden. Mehrfache mühsame Versuche haben gezeigt, daß die Orthooxychalkone durch längeres Kochen mit verdünnten Mineralsäuren in hydratisierte Verbindungen sich umwandeln:

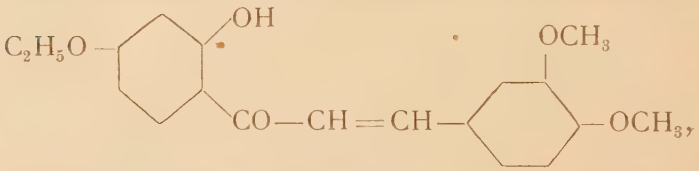




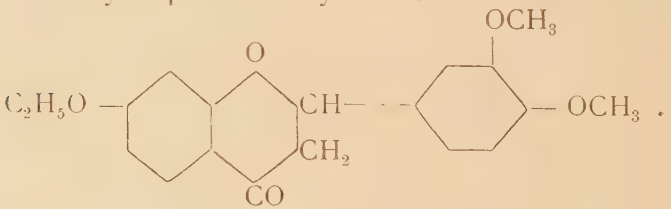
die dann in die Flavanone übergehen.

Wir haben somit hier eine ganz allgemeine Methode zur Darstellung von Flavanonen, die auch einen Resorcin- resp. Phloroglucinkern enthalten. Die so erhaltenen Flavanone liefern mittelst Amylnitrit die Isonitrosoderivate und diese unter Abspaltung von Hydroxylamin die Flavonole.

Nach der kurz beschriebenen Methode ist das Fisetin aus dem von v. Kostanecki und Rozycki [1] dargestellten 2-Oxy-4'-Äthoxy-3-4-Dimethoxychalkon,

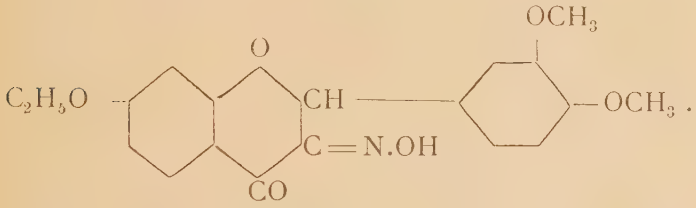


synthetisch dargestellt worden. — Die alkoholische Lösung des erwähnten Chalkons wurde 24 Stunden lang mit 10%-iger Schwefelsäure am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Dabei bildete sich das 3-Äthoxy-3'-4'-Dimethoxyflavanon :

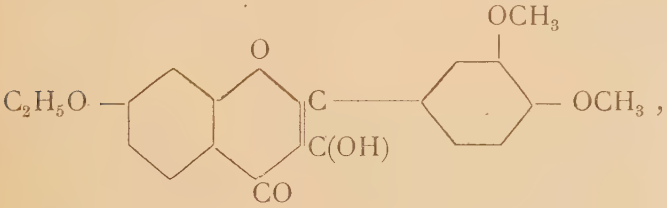


[1] Berl. Ber. **32,** S. 2257 [1899].

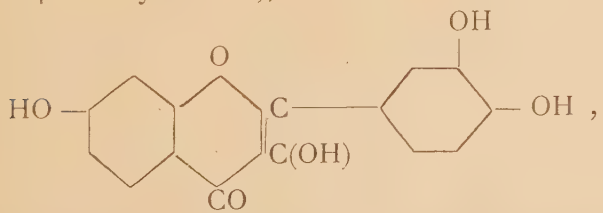
Dieses wurde mit Amylnitrit und starker Salzsäure behandelt. Man erhielt so das Isonitroso-3-Äthoxy-3′-4′-Dimethoxyflavanon,



Letztere Verbindung wurde mit 10 %-iger Schwefelsäure gekocht und ging hierbei unter Abspaltung von Hydroxylamin in das 3-Äthoxy-3′-4′-Dimethoxyflavonol,



über. Durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure wurde das 3-Äthoxy-3′-4′-Dimethoxyflavonol in das Fisetin (3-3′-4′-Trioxyflavonol),



übergeführt. Das Fisetin krystallisiert in blaß-gelben Nädelchen, die bei 330° unter Zersetzung schmelzen.

Beim Eintragen der Kryställchen in konz. Schwefelsäure färben sie sich orange. Die schwefelsaure Lösung erscheint gelb und zeigt eine schwach grünliche Fluorescenz. Die Eigenschaften des auf diese Weise dargestellten 3-3′-4′-Trioxyflavonols stimmen mit denjenigen überein, welche Schmid [1] für das natürliche Fisetin festgestellt hat.

Mit der Fisetin-Synthese ist der Grundstein zum Aufbau sämtlicher Flavonol-Farbstoffe gelegt worden, analog wie es seinerzeit in der Flavon-Gruppe mit der Chrysin-Synthese der Fall war.

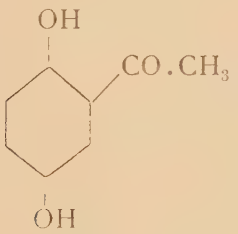
Man kann jetzt erwarten, daß es v. Kostanecki und seinen Schülern gelingen wird, in nicht allzu ferner Zeit die zur Flavon- resp. Flavonol-Gruppe gehörenden natürlich vorkommenden Farbstoffe darzustellen.

Auf Wunsch von Hrn. Prof. Dr. v. Kostanecki habe ich nach der oben angeführten Methode das 2-3′-Dioxyflavonol synthetisch dargestellt.

[1] Berl. Ber. **19,** S. 1734 [1886].

EXPERIMENTELLER TEIL.

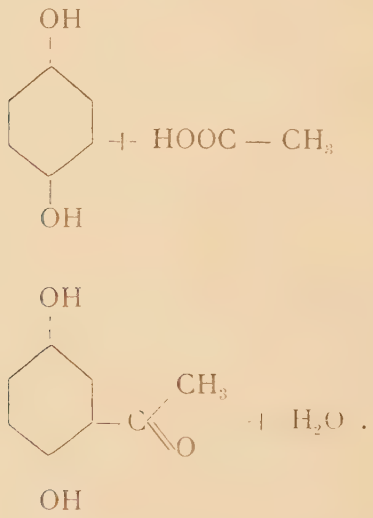
Darstellung des Chinacetophenons.



Zur Darstellung von Oxyketonen besitzen wir zwei vorzügliche, von M. Nencki ausgearbeitete Methoden. Man erhitzt Phenole mit Eisessig bei Gegenwart von Chlorzink, oder man läßt auf Phenole bei Gegenwart von wasserfreiem, sublimiertem Eisenchlorid Säurechloride einwirken. Ich stellte mir das Chinacetophenon nach der ersten Methode dar, die von Tambor modifiziert und im hiesigen Laboratorium ausgearbeitet worden war.

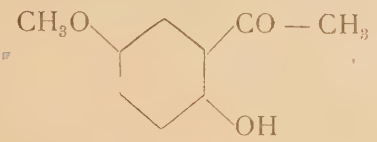
Man bereitet sich zu diesem Zwecke mehrere 500 ccm fassende Kölbchen vor und trägt in dieselben je 30 g Hydrochinon, 45 g Chlorzink und 45 g Eisessig ein. Dieses Gemisch wird auf einem Drahtnetze so lange gekocht, bis die Flüssigkeit eine dunkelrote,

ölige Konsistenz zeigt. Die siedende Flüssigkeit gießt man in kaltes Wasser, wobei sich nach einigem Stehen das Chinacetophenon braun gefärbt abscheidet. Den Niederschlag filtriert man ab, löst ihn in heißem Wasser auf und kocht unter Zusatz von Tierkohle bis zur Grünfärbung der Lösung. Sodann wird filtiert und die heiße Lösung der Krystallisation überlassen. Die Reaktion verläuft nach folgender Gleichung :



Aus 100 g Hydrochinon gewinnt man nach dieser Methode etwa 45 g Chinacetophenon.

Darstellung des Chinacetophenonmonomethyläthers,

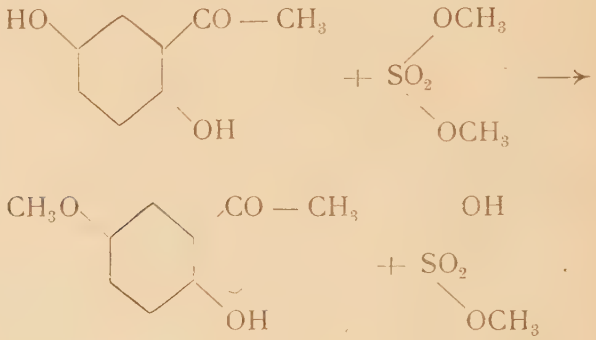


Dieser Äther läßt sich sehr bequem und billig nach der von v. Kostanecki und Lampe [1] beim Brasilin angewandten Methylierungsweise mittels Alkali und Dimethylsulfat gewinnen.

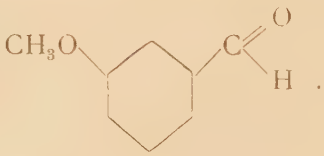
10 g Chinacetophenon löst man in einem Liter-Kolben in möglichst wenig Alkohol; zu der heißen Lösung gibt man abwechselnd und in kleinen Portionen 8,3 g Dimethylsulfat und 3,7 g festes Ätznatron, in einer geringen Menge heißem Wasser gelöst, unter fortwährendem Umschütteln hinzu. Nach ungefähr 10 Minuten verdünnt man den Kolbeninhalt mit kaltem Wasser, säuert mit verdünnter Schwefelsäure an und destilliert den Monomethyläther mit Wasserdämpfen über. Nach einigem Stehen an einem kühlen Orte scheidet sich derselbe in schönen, weißen Nadeln ab, die jedoch mit etwas Dimethyläther gemischt sein können; denn bei der Methylierung bildet sich in geringen Mengen auch der Dimethyläther, der gleichfalls mit Wasserdämpfen flüchtig ist. Um beide von einander zu trennen, versetzt man die Krystalle mit einer verdünnten Lösung von Ätznatron. Nun

[1] Berl. Ber. **35,** S. 1669 [1902].

filtriert man und fügt zum Filtrat verdünnte Schwefelsäure hinzu, wodurch der Monoäther in Freiheit gesetzt wird. Nach dem Abfiltrieren wird er zur vollständigen Reinigung aus Alkohol krystallisiert. Der Körper entsteht nach folgender Gleichung:

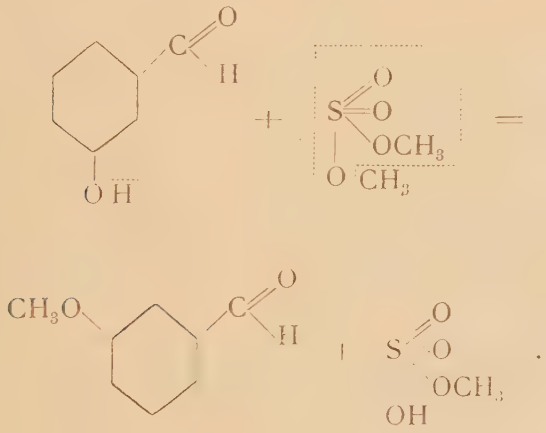


Darstellung des m-Methoxybenzaldehyds,



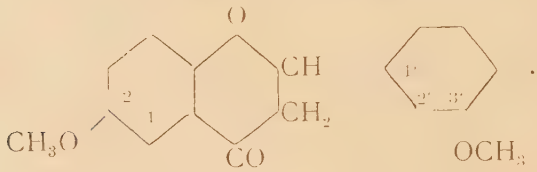
Man löst in einem geräumigen Kolben 50 g m-Oxybenzaldehyd in wenig Alkohol auf und gibt zu dieser kochenden Lösung abwechselnd, in kleinen Portionen und unter kräftigem Schütteln 50 g Dimethylsulfat und 34 g heiße Natronlauge von 50 % mit der Vorsicht zu, daß stets Dimethylsulfat und nicht Alkali im Überschuße in der Lösung vorhanden ist. Sodann versetzt man mit Wasser und gibt, wenn die

Flüssigkeit nicht alkalisch sein sollte, noch etwas Natronlauge hinzu, wobei sich der m-Methoxybenzaldehyd in braunen Öltropfen abscheidet. Man äthert aus, destilliert die Hauptmenge des Äthers ab und trocknet die ätherische Lösung mit Chlorcalcium. Die zurückbleibende braune Flüssigkeit unterwirft man der fraktionierten Destillation. Bei 230° geht der m-Methoxybenzaldehyd als farblose, ölige Flüssigkeit über, die sich nach längerem Stehen an der Luft etwas gelblich färbt. Die Reaktion verläuft gemäß folgender Gleichung:



250 g m-Oxybenzaldehyd ergeben 200 g m-Methoxybenzaldehyd.

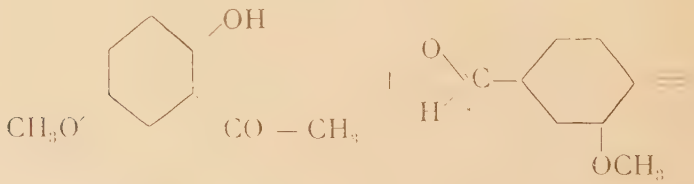
Kondensation des Chinacetophenon-monomethyläthers mit m-Methoxybenzaldehyd : 2-3′-Dimethoxyflavanon,

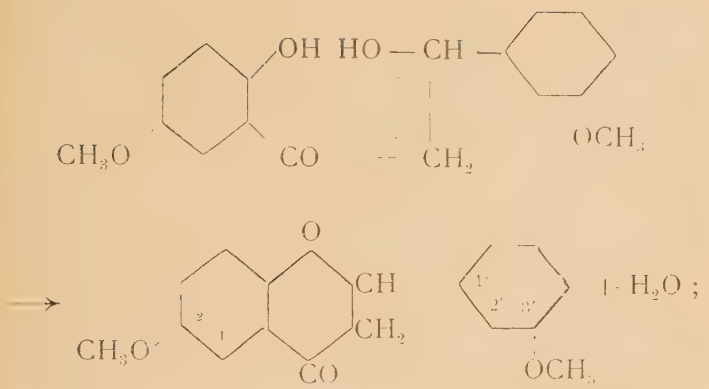


Zu einer heißen Lösung von 5 g Chinacetophenon-monomethyläther und 5 g m-Methoxybenzaldehyd in 50 g Alkohol setzt man 5 g einer heißen 50 %-igen Natronlauge hinzu. Nach längerem Schütteln färbt sich die Flüssigkeit dunkelrot und zeigt eine ölige Konsistenz, worauf man sie in viel Wasser gießt. Den dabei erhaltenen Niederschlag filtriert man ab und krystallisiert ihn mehrere Male aus verdünntem Alkohol um. Man erhält auf diese Weise schwach gelblich gefärbte Krystalle, die bei 104° schmelzen.

Konzentrierte reine Schwefelsäure löst das 2-3′-Dimethoxyflavanon mit orange-roter Farbe, die sich bald in kirsch-rot verwandelt. Eine verdünnte alkoholische Lösung fluoresziert bläulich.

Das 2-3′-Dimethoxyflavanon ist nach folgender Gleichung entstanden :



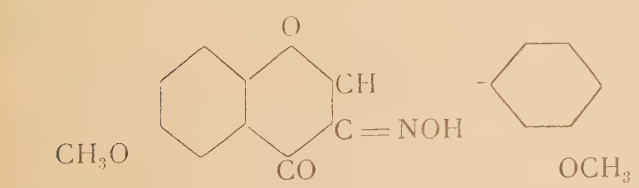


Analyse :

0,1956 g Substanz gaben
0,518 g CO_2 und
0,1048 g H_2O.

Gefunden :	Berechnet für $C_{17}H_{16}O_4$:
C = 72,28	C = 71,83
H = 5,93	H 5,63

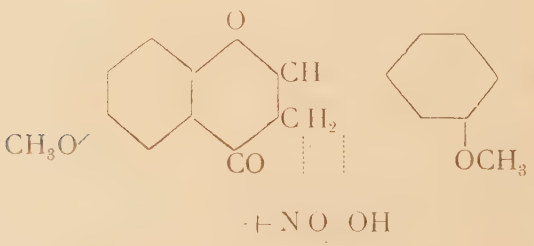
Isonitroso-2-3′-Dimethoxyflavanon,

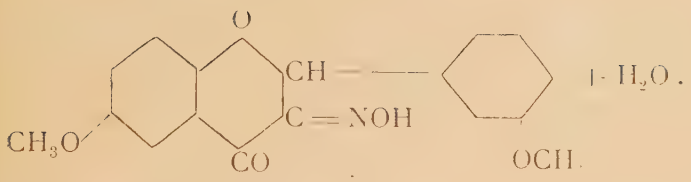


2 g des obigen Flavanons löst man in 150 ccm Alkohol und gibt nach und nach unter fortwährendem Umschütteln abwechselnd 30 g konz. Salz-

säure und 4 g Amylnitrit zu, indem man dafür sorgt, daß die Temperatur 50–55° nicht überschreite. Nach 20 Minuten gießt man die hellgelbe Flüssigkeit in Wasser. Bei längerem Stehen scheidet sich das Isonitroso-2-3′-Dimethoxyflavanon ab, vermischt mit unverändertem Flavanon. Diesen Niederschlag filtriert man ab, löst ihn in ganz verdünnter Natronlauge und versetzt das Filtrat mit verdünnter Salzsäure. Es scheidet sich dann das Isonitroso-2-3′-Dimethoxyflavanon als gelbe oder braune Masse ab, die man zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Man erhält auf diese Weise gelbe Nadeln, die bei 153–154° unter Zersetzung schmelzen. Es färbt einige von den Scheurer'schen Beizen an, indem auf Kobaltbeize rote, auf Uran-, Cadmium- und Bleibeizen gelbe Färbungen entstehen. Offenbar ist die letztere Eigenschaft auf die Anwesenheit der tinctogenen Gruppe $\begin{matrix} C:NOH \\ | \\ C:O \end{matrix}$ zurückzuführen, derselben Atomgruppierung, welche in den o-Nitrosophenolen vorhanden ist.

Das Isonitroso-2-3′-Dimethoxyflavanon ist nach folgender Gleichung entstanden :

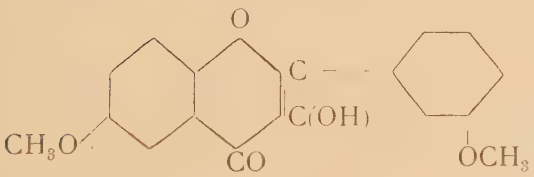




Analyse :

Gefunden :	Berechnet für $C_{17}H_{13}O_5N$:
N = 4,53	N = 4,47.

2-3′-Dimethoxyflavonol,



Löst man das Isonitroso-2-3′-Dimethoxyflavanon in Eisessig auf, setzt 10 %-ige Schwefelsäure hinzu und erhitzt diese Lösung bis zum Kochen, so scheidet sich allmählich das 2-3′-Dimethoxyflavonol als dickes Öl ab, welches beim Erkalten zu einer gelb gefärbten Krystallmasse erstarrt. Nach dem Umkrystallisieren aus viel Alkohol erhält man hellgelbe, prismatische Nadeln, die bei 144° schmelzen und von konz. Schwefelsäure mit schwach gelber Farbe aufgenommen werden. In verdünnter Natronlauge ist es unlöslich ; beim

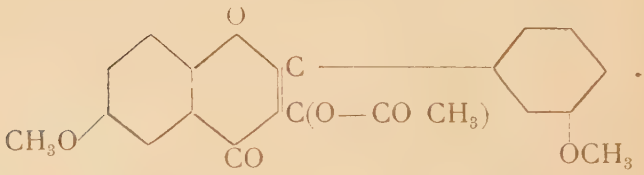
Erwärmen mit derselben entsteht ein intensiv gelb gefärbtes, schwer lösliches Natriumsalz. Es färbt Tonerdebeize hellgelb an.

Analyse : $C_{17}H_{14}O_5$.

0,2041 g Substanz gaben
0,5108 g CO_2 und
0,0895 g H_2O.

Gefunden :	Berechnet :
C = 68,25	C = 68,45
H = 4,87	H = 4,69

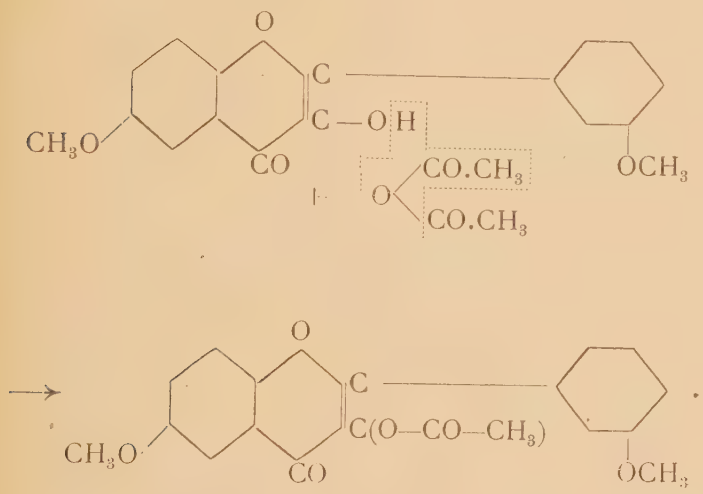
Acetyl-2-3′-Dimethoxyflavonol,



1 Gewichsteil 2-3′-Dimethoxyflavonol und 1 Teil entwässertes Natriumacetat wurden mit fünf Gewichsteilen Essigsäureanhydrid fünf Minuten lang gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf in kaltes Wasser gegossen, worin es bald zu einer festen Masse erstarrte. Der Niederschlag wurde abfiltriert, ausgewaschen, im Porzellanmörser zerrieben und solange mit Wasser gewaschen, bis der Geruch nach Essigsäure vollständig verschwunden war. Aus Alkohol krystallisierte das Acetyl-2-3′-Dimethoxyflavonol in weißen,

länglichen Blättchen, deren Schmelzpunkt bei 134° lag.

Das Acetyl-2-3'-Dimethoxyflavonol bildet sich nach folgender Gleichung :

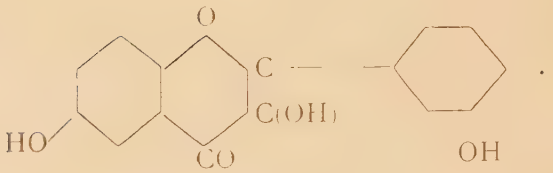


Analyse : $C_{19}H_{16}O_6$.

0,1994 g Substanz gaben
0,4894 g CO_2 und
0,0860 g H_2O.

Gefunden :	Berechnet :
C = 66,94	C = 67,06
H = 4,79	H = 4,70

2-3′-Dioxyflavonol,



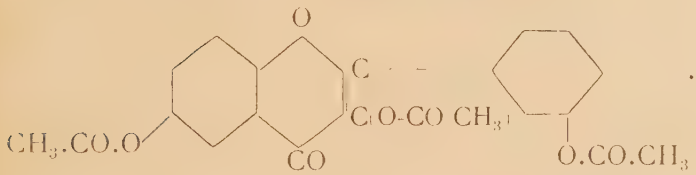
Durch mehrstündiges Kochen mit starker Jodwasserstoffsäure (1,96 sp. Gewicht) läßt sich das 2-3′-Dimethoxyflavonol vollständig entmethylieren und liefert das 2-3′-Dioxyflavonol. In einem mit Steigrohr versehenen Kölbchen wird das fein pulverisierte 2-3′-Dimethoxyflavonol drei bis vier Stunden mit Jodwasserstoffsäure (sp. Gew. 1,96) in gelindem Sieden erhalten. Hierauf gießt man unter Schütteln die saure Lösung in eine konz. Natriumbisulfitlösung, filtriert den gebildeten, voluminösen Niederschlag ab und verreibt ihn dann in einer Reibschale so lange mit Natriumbisulfitlösung, bis der Niederschlag vollständig jodfrei ist. Das entmethylierte Produkt ist in Alkohol ziemlich schwer löslich, und beim Einengen der alkoholischen Lösung scheiden sich hellgelbe Nädelchen ab. Dieselben schmelzen unter Zersetzung bei 300°; sie lösen sich in verdünnter Natronlauge mit grünlich-gelber Farbe und färben Tonerdebeize hellgelb, Eisenbeize schwach braun an. Gegen konz. Schwefelsäure verhält sich das 2-3′-Dioxyflavonol wie sein Dimetlyläther.

Analyse : $C_{15}H_{10}O_3$.

0,2098 g Substanz gaben
0,5130 g CO_2 und
0,0736 g H_2O.

Gefunden :	Berechnet :
C = 66,68	C = 66,66
H = 3,89	H = 3,70.

Acetyl-2-3′-Diacetoxyflavonol.



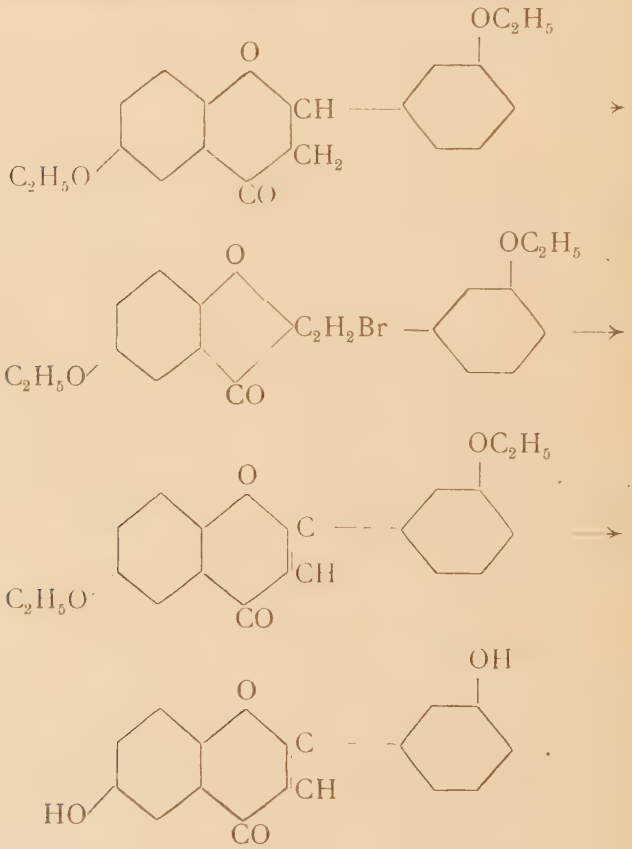
Aus dem 2-3′-Dioxyflavonol wurde durch Acetylierung in der oben beschriebenen Weise das Acetyl-2-3′-Diacetoxyflavonol gewonnen ; es krystallisiert aus verdünntem Alkohol in weißen Nadeln, die bei 126–127° schmelzen.

Analyse : $C_{21}H_{18}O_8$.

0,2011 g Substanz gaben
0,467 g CO_2 und
0,0762 g H_2O.

Gefunden :	Berechnet :
C = 63,47	C = 63,63
H = 4,21	H = 4,04.

Blumstein und v. Kostanecki [1] haben den Chinacetophenonmonoäthyläther mit m-Äthoxybenzaldehyd nach der Methode v. Kostanecki, Levi und Tambor [2] zu dem 2-3′-Dimethoxyflavanon gepaart und aus diesem das 2-3′-Dioxyflavon auf dem durch folgende Formeln angedeuteten Wege erhalten:



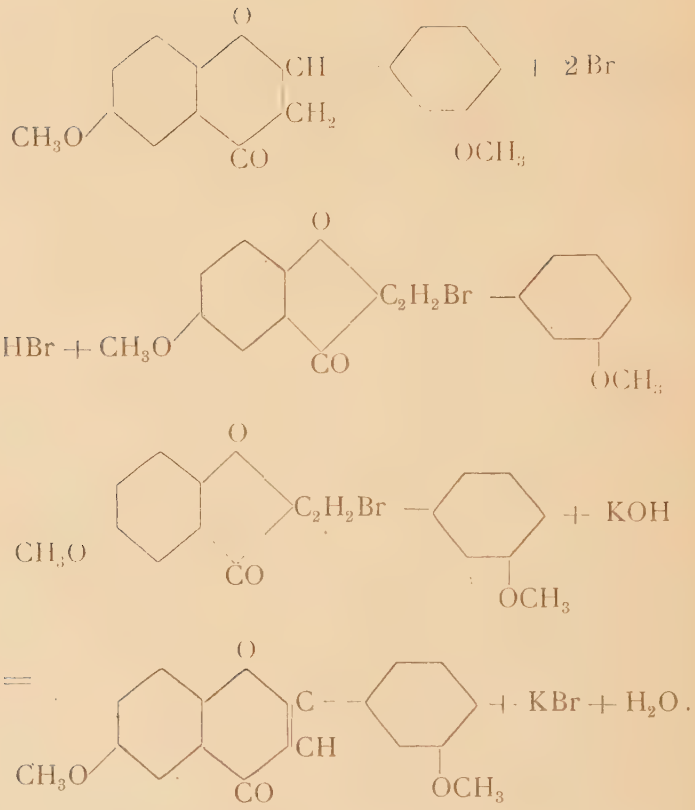
[1] Berl. Ber. **33,** S. 1478 [1900].
[2] Berl. Ber. **32,** S. 326 [1899].

Ich versuchte nun, nach dieser Methode aus meinem 2-3′-Dimethoxyflavanon zu dem entsprechenden 2-3′-Dioxyflavon zu gelangen, das ja mit dem von v. Kostanecki und Blumstein dargestellten identisch sein müßte.

Einwirkung von Brom auf 2-3′-Dimethoxyflavanon.

Zu einer Lösung des 2-3′-Dimethoxyflavanons in Chloroform setzt man die auf 2 Atome berechnete Menge Brom (ebenfalls in Chloroform gelöst) langsam hinzu. Das Brom wird unter Bromwasserstoffentwickelung absorbiert, und es hinterbleibt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels eine ölige Flüssigkeit, die nicht fest zu erhalten ist. — Es ist diese Tatsache sonderbar, weil v. Kostanecki und Blumstein das 2-3′-Diäthoxybromflavanon ohne jede Schwierigkeit krystallinisch erhielten.

Das ölige 2-3′-Dimethoxybromflavanon wurde auf folgende Weise in das 2-3′-Dimethoxyflavon übergeführt. Die ölige Masse wurde in wenig Alkohol aufgelöst und zu der kochenden Lösung viel starke Kalilauge (2 : 3) unter stetem Schütteln hinzugesetzt. Hierauf wurde viel kaltes Wasser zu der alkoholisch-alkalischen Lösung hinzugegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und öfters aus Alkohol umkrystallisiert. Die so erhaltenen langen, fast farblosen Nädelchen schmolzen bei 152°. Das 2-3′-Dimethoxyflavon ist nach folgenden Gleichungen entstanden :



Analyse : $C_{17}H_{11}O_1$.

0,1747 g Substanz gaben
0,4642 g CO_2 und
0,0814 g H_2O.

Gefunden :		Berechnet :	
C	72,27	C	72,34
H =	5,17	H =	4,96.

Darstellung des 2-3′-Dioxyflavons.

Das fein pulverisierte 2-3′-Dimethoxyflavon versetzt man in einem Kölbchen, das mit einem Steigrohr versehen ist, mit Jodwasserstoffsäure (1,96) und erhitzt das Gemisch ungefähr 4–5 Stunden lang auf einer Asbestplatte. Hierauf gießt man das Reaktionsgemisch vorsichtig in ein Kölbchen, in dem sich Natriumbisulfit befindet, und läßt es längere Zeit stehen. Sollte das Produkt nicht vollständig von Jod befreit sein, so gibt man so lange Natriumbisulfit hinzu, bis der flockige Niederschlag ganz frei von Jod ist. Zur Reinigung wurde das Flavon in verdünntem Alkohol gelöst. Nach langem Stehen schied sich ein graugefärbter Niederschlag aus, der noch zweimal derselben Operation unterworfen wurde. Aber trotzdem zeigte er kein einheitliches Aussehen. Der Niederschlag wurde nach dem Trocknen mit Natriumacetat und Acetanhydrid acetyliert und das Acetylprodukt zwei Mal aus verdünntem Alkohol krystallisiert. Die Acetylverbindung krystallisierte, genau wie es von Kostanecki und Blumstein angegeben haben, in weißen Nadeln, die bei 171° schmolzen. Sie wurde durch kurzes Kochen mit Jodwasserstoffsäure verseift, die jodwasserstoffsaure Lösung in Natriumbisulfitlösung eingegossen und der gebildete Niederschlag, nach gründlichem Auswaschen mit Wasser, aus Alkohol zweimal krystallisiert. Das freie Dioxyflavon krystallisierte in farblosen Nadeln, die bei

298–299° schmolzen, während v. Kostanecki und Blumstein den Schmelzpunkt bei 300° fanden. Mein aus dem Dimethoxyflavanon dargestelltes Flavon erwies sich in all' seinen Eigenschaften mit dem v. Kostanecki und Blumstein erhaltenen identisch. Die geringe Menge an Substanz, die mir zur Verfügung stand, reichte zu einer Analyse leider nicht aus.

CURRICULUM VITAE.

Am 23. Juni 1879 wurde ich zu Hochspeyer in der Rheinpfalz als Sohn des verstorbenen Fabrikbesitzers G. Ottmann und seiner Ehefrau Katharina geb. Ritter geboren.

Mit dem 10. Lebensjahre trat ich in die Lateinschule zu Kaiserslautern ein und besuchte später das Gymnasium zu Weißenburg. Da ich mich dem Studium der Chemie widmen wollte, arbeitete ich vom Januar 1898 bis zum Schluß des folfolgenden Sommersemesters im chemischen Laboratorium des Geh. Hofrats Prof. Dr. Fresenius in Wiesbaden. Hierauf bezog ich auf ein Semester die Universität Gießen, sodann auf drei Semester die Universität Bonn. An der technischen Hochschule zu Karlsruhe war ich vom Oktober 1900 bis zum März 1902 immatrikuliert, darauf an der Universität Bern, wo ich sechs Semester studierte. Während dieser Zeit führte ich auch meine Dissertation « Synthese des 2-3'-Dioxyflavonols » aus. Das Sommersemester 1905 und das Wintersemester 1905/06 verbrachte ich an der Universität zu Freiburg in der Schweiz, wo ich am 15. März 1906 das mündliche Doktorexamen bestand.

Freiburg (Schweiz). — St. Paulus-Druckerei.